

# A kórházi és az ambuláns kemoterápiában részesülő onkológiai betegek vénásthromboembolia-profilaxisának aktuális kérdései

Losonczy Hajna dr.<sup>1</sup> ■ Nagy Ágnes dr.<sup>1</sup> ■ Tar Attila dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,  
I. Belgyógyászati Klinika, Haematologia, Pécs

<sup>2</sup>Vasútegészségügyi Nonprofit Közhasznú Kft., Budapest

Daganatos betegekben a vénás thromboembolia kockázata 2–7-szer nagyobb a nem daganatos betegekhez viszonyítva, ami 1990 óta folyamatosan nő és jelentős morbiditási és mortalitási tényező. A közleményben megbeszélésre kerülnek a vénás thromboemboliára hajlamosító kockázati tényezők. A vénás thromboembolia kockázata függ a daganat típusától és stádiumától, például a hasnyálmirigy- és az agydaganatok nagyobb kockázatot jelentenek vénás thromboemboliára, mint az emlő- vagy a prosztata-daganatok. A kockázat függ a daganat lokalizált vagy metasztatikus állapotától, az utóbbi lényegesen nagyobb kockázatot jelent. A tumoros sejtekből származó prokoaguláns faktorkok, citokinek, növekedési faktorok direkt vagy indirekt módon fokozzák a vénás thromboembolia incidenciáját. A daganatellenes kemoterápia 6,5-szeresére emeli a vénás thromboembolia populációs gyakoriságát, amely a kemoterápiát kapó járóbetegek legjelentősebb kockázati faktora és a második leggyakoribb halál oka. A szerzők áttekintik a daganatellenes kemoterápia okozta vénásthromboembolia-profilaxis irányelveinek fejlődését a kórházi és a járóbeteg-ellátásban. A jelenlegi ajánlások profilaxis céljából elsősorban a kis molekulatömegű heparint ajánlják. A daganat okozta kis molekulatömegű heparin további kutatása célzott, hatékony profilaxishoz fog vezetni. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(6), 203–211.

**Kulcsszavak:** tumorok és thrombosis, kemoterápia, vénásthromboembolia-profilaxis

## Actual questions about the prevention of venous thromboembolism in hospitalized and ambulatory cancer patients receiving chemotherapy

Cancer patients have a 2–7 fold increased risk of venous thromboembolism compared with the general population and, since 1990, this is associated with significant morbidity and mortality. This review summarizes the current knowledge on venous thromboembolism and cancer. Notably, the risk of venous thromboembolism varies depending on the type and stage of cancer. For instance, pancreatic and brain cancer patients have a higher risk of venous thromboembolism than breast and prostate cancer patients. Moreover, patients with metastatic disease have a higher risk than those with localized tumors. Tumor-derived procoagulant factors, cytokines and growth factors may directly and indirectly enhance venous thromboembolism. Chemotherapy produces ~6,5 fold increase in venous thromboembolism incidence in cancer patients compared to the general population. Prevention of this complication is challenging. The authors review the development of guidelines concerning venous thromboembolism prevention in hospitalized and also in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy. Current guidelines recommend the use of low-molecular-weight heparin. Understanding the underlying mechanisms may allow the development of new therapies to safely prevent venous thromboembolism in cancer patients.

**Keywords:** cancer and thrombosis, chemotherapy, venous thromboembolism prevention

Losonczy, H., Nagy, Á., Tar, A., [Actual questions about the prevention of venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(6), 203–211.

(Beérkezett: 2015. november 23.; elfogadva: 2015. december 15.)

## Rövidítések

ACCP = American College of Chest Physicians; ASCO = American Society of Clinical Oncology; EPS = erythropoiesis stimuló faktor; ESMO = European Society for Medical Oncology; G-CSF = granulocytastimuló faktor; LDUH = (low dose unfractionated heparin) kis dózisu nem frakcionált heparin; LMWH = kis molekulatömegű heparin; MP = mikropartikulum; MTHT = Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; NET-ek = neutrofil extracelluláris csapdák; PC = protein C; PE = pulmonális embolia; PS = protein S; TATc = trombin-antitrombin komplex; TF = (tissue factor) szöveti faktor; TG = trombingeneráció; TPO = trombopoetin; VTE = vénás thromboembolia

## Epidemiológiai adatok

A vénás thromboembolia (VTE) jelentős morbiditási és mortalitási tényező, és incidenciája az elmúlt két évtizedben növekedett [1]. A különböző tanulmányokban a daganatos beteg abszolút VTE-kockázata (kumulatív incidencia) 1–8% volt [2]. A VTE kockázatát 4–7-szeresre becsülik tumoros betegekben az átlagpopulációhoz képest [2, 3]. A VTE rontja a daganatos betegek életminőségét, és megszakíthatja vagy késlelteti a tumorellenes kezelést, fokozza a mortalitást.

A daganatos betegség és thrombosis kapcsolatát először *Jean-Baptiste Bouillard* írta le 1823-ban [4], később, 1865-ben *Armand Trousseau* francia orvos számolt be a gyomorrák és thrombosis kapcsolatáról [5]. Ugyanakkor csak 1935-ben számoltak be az okkult daganatos betegség és a thrombophlebitis kapcsolatáról [6]. Jelenlegi becslések szerint a VTE 20–30%-a daganatos betegséghez kapcsolódik [2]. A hospitalizált, akut belgyógyászati betegségben szenvedő vagy immobilizált daganatos betegeknek nagyobb a VTE-kockázata, és a thrombosisprofilaxist javasolják az irányelvek. Az ambuláns daganatos betegekben kisebb a VTE-rizikó és nem ajánlott rutinszerűen alkalmazni thrombosisprofilaxist.

Két új klinikai vizsgálatban a szolid tumoros és kemoterápiát kapó betegekben a VTE aránya 3,4% és 3,9% volt [7, 8]. (Meg kell jegyezni, hogy a betegek különböző típusú tumorokban, lokális és távoli metasztázisokban szenvedtek.) Ez a VTE-arány kevés a rutinprofilaxis elrendeléséhez, ugyanakkor bizonyos tumortípusokban nagy a VTE kockázata, és ezekben a betegekben előnyös lehet a thrombosisprofilaxis [2, 9]. Például a hasnyálmirigyrák (5,3–26,0%) és agydaganat (1,6–26,0%) esetén a legnagyobb, míg emlő- (0,4–8,1%) és prosztaták (0,5–1,4%) esetén a legalacsonyabb a VTE aránya [2, 10]. Emellett metasztázis esetén nagyobb a kockázat, mint a lokalizált tumoros betegekben [2, 9]. Egy új tanulmányban nagy VTE-kockázatú (tüdő-, petefészek-, hasnyálmirigy- és gyomorrákos) és kemoterápiát kapó betegekben a VTE-rizikó aránya 12,6% volt (húgyhólyagrákban 8,2%, hasnyálmirigyrákban 19,2%) a kemoterápia utáni 3–12 hónapban, szemben az 1,4% nem daganatos, VTE-ben szenvedő betegek VTE-gyakoriságával [11].

A daganatos és VTE-ben szenvedő betegek túlélése rövidebb a VTE nélküliekhez képest [12–14]. *Khorana és mtsai* „A thromboembolia az ambuláns, kemoterápiát kapó daganatos betegek fő halál oka” címmel jelentettek meg közleményt [15], és ezt több más szerző idézi annak alátámasztására, hogy a thrombosis a második leggyakoribb halál oka daganatos betegekben.

Ebben a prospektív obszervációs vizsgálatban 4466 daganatos betegből 141 (3,2%) meghalt. Mint várható, a vezető halál oka maga a daganat volt (70,9%), amelyet a thrombosis (9,2%) és a fertőzés (9,2%) követett. Ugyanakkor ez a közlemény alulbecsülhette a daganatos betegek VTE-gyakoriságát. Egy svéd kórházban meghalt és boncolt 23 796 beteget magában foglaló, 1970–1982 között végzett vizsgálatban a betegek 23%-ában volt tüdőembolia, amely 10%-ban volt halálos. Szembeötlő, hogy a hasnyálmirigyrákos betegeknél 42%-ban mutattak ki tüdőembóliát (PE) [16]. Ez a vizsgálat a VTE súlyos terhét bizonyítja daganatos betegekben.

A tumoros betegekben több faktor együttesen járul hozzá a VTE kialakulásához, úgymint a daganat típusa, a kezelés és a beteg jellemző adatai. A tumor fennállása önmagában hathat a haemostasisára [17]. A tumorellenes kezelés szintén növeli a VTE kockázatát. A sebészeti beavatkozás megkétszerezi a VTE-rizikót a nem daganatos betegekhez képest [18]. A kemoterápia tovább, 6,5-szeresre növelheti a VTE kockázatát az általános populációhoz képest [2, 19, 20]. A daganatos beteg egyéni jellemzői, mint az előzetes VTE és az életkor, szintén hatással vannak a VTE-rizikóra (1. ábra). Ráadásul, az örökletes thrombophilia, mint a FVL-leiden és protrombin G20210A-mutáció vagy az AT, a protein C, illetve a protein S mennyiségi és/vagy minőségi zavara szintén növelheti a VTE kialakulásának esélyét.

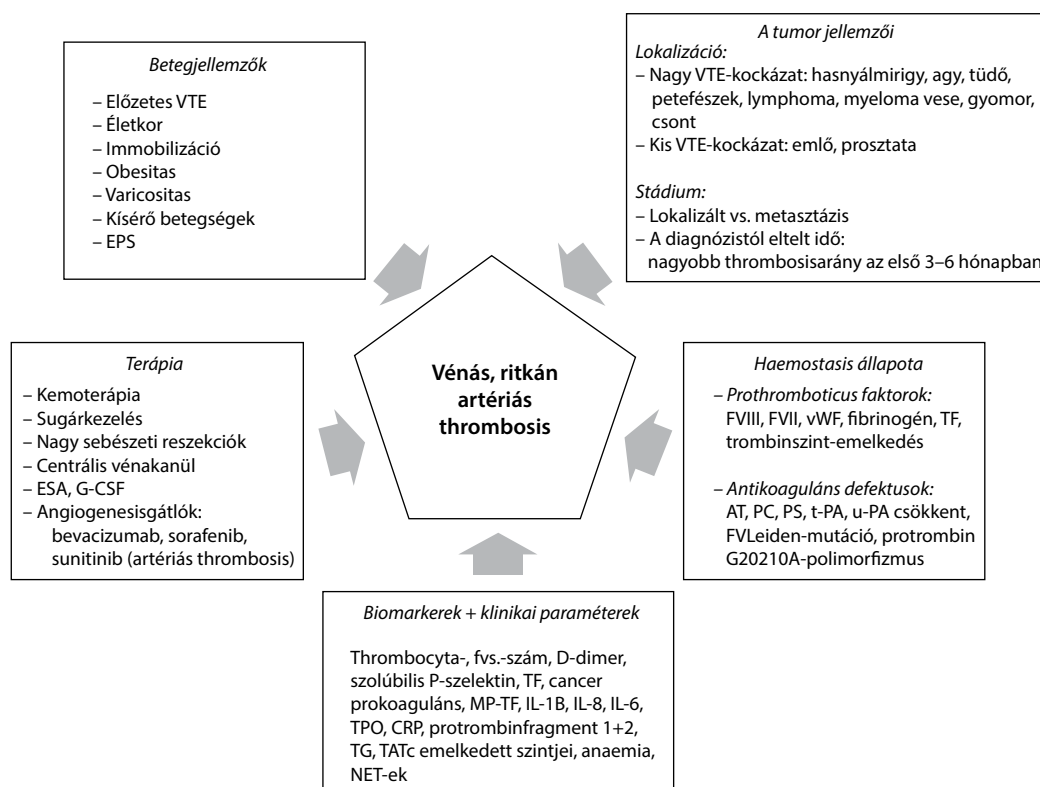
## A daganatos betegségeket kísérő VTE oka sok tényezőre vezethető vissza

A mechanizmusok, amelyek kiváltják a VTE-t, nem teljesen tisztázottak. Még kevésbé ismert az, hogy a thrombosis után hosszú évekkel milyen mechanizmus vezet a daganat folyamatos megjelenéséhez a betegek 30%-ában [21, 22].

## A tumoros betegek VTE-kockázati faktorai

A belgyógyászati tumoros betegek VTE-re hajlamosító kockázati faktoraira vonatkozóan évtizedek óta gyűlnek a multiklinikai vizsgálatok adatai. Mai ismereteink szerint a tumoros betegek VTE-specifikus rizikófaktorai a következők lehetnek:

1. a beteggel összefüggők,
2. daganatos betegséggel kapcsolatosak,
3. a kezelés következményei,
4. az egyes daganatszövetekből felszabaduló biomarkerek.



1. ábra

A daganatos betegek thrombosisának rizikófaktorai

ESA = erythropoiesis stimuláló agens; G-CSF = granulocytastimuláló faktor; MP = mikropartikulum; NET-ek = neutrofil extracelluláris csapdák; PC = protein C; PS = protein S; TATc = trombin-antitrombin komplex; TF = (tissue factor) szöveti faktor; TG = trombingeneráció; t-PA = szöveti plazminaktivátor; TPO = trombopoietin; uPA = urokináz típusú plazminogénaktivátor

### Ad 1. A beteggel összefüggő kockázati faktorok

- Kor >60 év, rossz általános állapot, korábban lezajlott MVT (7-szeres rizikófokozódás).
- Veszélyeztetett és szerzett thrombophilia jelenléte.
- Műtéti beavatkozások.
- VTE-rizikóval járó súlyos kísérő betegségek.
- Immobilitás, katéterek, vénás és egyéb kanülök (idegen felületek), önmagukban is thrombogen tényezők.

### Ad 2. A daganatos betegséggel kapcsolatos rizikófaktorok

- A daganat kiindulási helye, szövettani típusa a legfontosabb. Fokozott thrombosiskészséget okoz a mucint termelő gyomortumor, a pancreastumor, amely fokozott viszkozitással jár és prokoagulánsokat aktivál (például TF-et), ezeken kívül az agy, a tüdő, az ovarium, a vese, a hólyag, a here daganatai, továbbá a leukaemiák és a lymphomák.
- A daganat stádiuma, mérete, a metasztázis jelenléte (2,5-szeres rizikófokozódás), illetve hiánya (2-szeres rizikófokozódás), a távoli metasztázisok (19-szeres rizikófokozódás).

### Ad 3. A kezeléssel összefüggő alvadásfokozódás

A daganatellenes kemoterápia a belgyógyászati tumoros betegekben a VTE világszerte alábecsült, de legjelentősebb kockázati faktora.

- A kezelés okozta thrombosiskészség is függ a tumor típusától, a betegség stádiumától, a daganat helyi kiterjedtségétől és a távoli metasztázisok jelenlététől.
- A VTE kockázata azonos betegnél is változik a kemoterápiák alatt. A diagnózis utáni hónapokban a leggyakoribb, az első 3 ciklusnál: HR: 53,5 (95%-os CI 8,6–334,3); 3 hónap és 1 év között: 14,3 (95%-os CI 5,8–35,2); 1–3 év között: 3,6 (95%-os CI 2,0–6,5). Remisszióban jelentősen csökken, majd relapsus vagy metasztázisképződés esetén ismét fokozódik.
- A célzott terápiák még erőteljesebben fokozzák a VTE kialakulását, például az angiogenesisgátlók, mint a bevacizumab, a sunitinib és a sorafenib artériás thrombosisra hajlamosítanak, vagy myeloma multiplexben a thalidomid, illetve a lenalidomid + steroid + melphalan kombinált kezeléseknél a VTE-arány 27–75%-ot is elérhet.
- Monoklonális antitestek, adjuváns hormonkezelés. (1,5–7-szer nagyobb a VTE veszélye emlőrákos betegekben.)

- ESA, G-CSF adása is növeli a thrombosiskészséget a jelátvivő utak stimulációja miatt.
- Kiegészítő kezelések (glükokortikoidok, sejtképzést stimuláló faktorok).

## Biomarkerek szerepe

A biomarkerek a tumoros szövetből vagy annak más sejtekkel való interakciójából származó fehérjék. Egyrészt prognosztikai faktorok, amelyek jelzik a koagulációs rendszer aktiválódását, másrészt felszaporodásuk elősegíti az alvadásaktivációt, elsősorban az extrinszik és újabb kutatások szerint az intrinszik úton is, tehát okai lehetnek a VTE kialakulásának.

A biomarkerekkel végzett klinikai vizsgálatok eredményeit a következőkben ismertetjük. A koagulációs rendszer aktiválása miatt daganatos betegekben bármilyen trigger hamarabb eredményez thrombosis és/vagy embóliát. A fokozott alvadákonyság biomarkerei a következők: a trombin-antitrombin komplex (TATc), a protrombinfragment 1+2 (F1+2) és a FVIII-szint-emelkedés. Emellett a D-dimer, a fibrin degradációs terméke is használatos az aktivált koaguláció mérésére [23, 24].

*Pabinger és mtsai* a Vienna Cancer and Thrombosis Studyban (CATS) több biomarkert mértek, hogy meghatározzák, melyek használhatók a VTE előrejelzésére [23–25]. Megállapították, hogy a D-dimer és a P-szelektin együttes vizsgálata és ezek emelkedése volt a legérzékenyebb biomarker. A D-dimert gyakran használják VTE-gyanú esetén annak kizárására, azonban gyakran csökken idősokban, és mérésére számos változó szenzitivitású és specifitású teszt van forgalomban [26]. A P-szelektin mérése nem tartozik a rutinvizsgálatok közé.

Egy másik vizsgálatban, hasi daganatos betegekben a műtét előtti TATc-szint korrelált a posztoperatív MVT-vel [27]. A Vienna CATS tanulmányban az emelkedett protrombin F1+2 ( $>358 \text{ pmol L}^{-1}$ ) független rizikófaktornak bizonyult a daganatos betegek VTE-jének kialakulásában. Ezen túlmenően, az együttesen emelkedett D-dimer és F1+2 járt a legnagyobb VTE-hazárral [28]. A FVIII-aktivitás szintén független rizikófaktornak bizonyult. A 6 hónapos utánkövetés alatt, emelkedett FVIII-aktivitás esetén, a betegek 14%-ában alakult ki VTE, szemben a 4%-os gyakorisággal normális FVIII-aktivitás esetén ( $p = 0,001$ ).

A tumorok sejtmintes DNS-t, prokoaguláns és növekedési faktorokat szabadítanak fel, amelyek fokozzák a vénás thrombosis [25]. Idesoroljuk a szöveti faktor (TF) -pozitív microvesiculákat, az IL-1B-t, az IL-6-ot, az IL-8-at, a trombopoetint (TPO) és a granulocytakoloniasztimuláló faktort (G-CSF).

A neutrofil leukocytákból származó neutrofil extracelluláris csapdák (háló: NETs) és a monocytákból expresszált szöveti faktor növeli a thrombosiskészséget. A kemoterápia és más gyógyszerek károsíthatják az endotheliumot és növelik a plazma sejtmintes szabad-

DNS-szintjét. A biomarkerek önmagukban nem képesek a VTE előrejelzésére. A biomarkerek kombinációja a klinikai paraméterekkel együtt lesz majd használható.

## *A vénás thromboemboliák kivédése tumoros betegekben*

Korábban csak a kórházban fekvő akut belgyógyászati, illetve sebészeti betegek thrombosisra hajlamosító rizikófaktorai voltak ismertek, nemzetközi és nemzeti irányelvek ajánlják mindkét beteganyagban a thrombosisprofilaxist.

## *Az ambuláns tumoros betegek VTE-profilaxisának előfeltételei*

A specifikus rizikófaktorok thrombogenesisét kontrollált klinikai vizsgálatokban kell megállapítani, majd ezeket rangsorolni és súlyozni kell. Ez után állíthatók össze a rizikófelmérő kérdőívek (Risk Assessment Model – RAM). Nagyon fontos, hogy a kérdőívek a diagnózis megállapítása után minden tumoros betegnél kitöltésre kerüljenek. Ennek alapján lehet a betegeket kis, közepes és nagy VTE-rizikójú csoportokba besorolni. Ez után meg kell határozni, hogy mely csoportokban érdemes és szükséges thrombosisprofilaxist alkalmazni. Ez az alapja az eredményes, a célzott és amelllett költséghatékony profilaxis bevezetésének.

## *Milyen nehézségekbe ütközött az aktív tumoros, nem kórházban kezelt betegek VTE-profilaxisának kidolgozása, majd bevezetése?*

A profilaxist nem lehet általánosan elrendelni a tumorok sokfélesége, különböző mértékű VTE-veszélyeztetettség okozó sajátossága, az ambuláns, illetve a kórházban fekvő betegek kísérő betegségeinek és általános állapotbeli különbségeinek széles spektruma (aktív kemoterápia vs. végstádium), a tumor kórlefolyása és a kezelések különbözősége miatt. Meg kellett határozni azokat a rizikófaktorokat, amelyek a legtöbb tumorfajtánál VTE veszélyével járnak.

*A daganatellenes kemoterápia* volt az a rizikótényező, amelynek VTE-t kiváltó hatását egyre több klinikai tanulmány támasztja alá [29, 30]. A kemoterápiás kezelés hatására a széteső tumorszövetből olyan biomarkerek szabadulnak fel, amelyek VTE kialakulásához vezetnek. A kemoterápiás kezelések az aktív tumoros beteg VTE-kockázatát további 6,5-szeresére fokozzák [28]. *A VTE a kemoterápiát kapó járóbetegek második leggyakoribb és megelőzhető halál oka* [15]. A tumoros betegeket ma már nagyrészt ambulánsan kezelik, ezért most ezekre a betegekre kell nagyobb figyelmet fordítani. Fel kell mérni a rizikó nagyságát, meg kell állapítani, hogy a beteg milyen rizikócsoportba tartozik és hogy ennek megfelelően in-

dokolt-e a VTE-profilaxis bevezetése, és ha igen, továbbá nincs vérzésveszély, ezt minden betegnél azonnal be kell vezetni.

## A kemoterápia okozta VTE profilaxisa

Az első profilaktikus javaslat a *kemoterápiás kezelés okozta VTE megelőzésére ambuláns betegeknél született. Levine és mtsai* [27] 1994-es közleményükben számoltak be a kemoterápia alatt, a metasztatikus mellrákban alkalmazott profilaktikus, nagyon kis dózsisú warfarin kedvező hatásáról (napi 1 mg, amelyet 6 hét után az 1,3–1,9 közötti INR-hez adaptáltak). A VTE a warfarinnal kezelt csoportban 1% volt, a placebocsoportban 4,4%. Az onkológusok között nem terjedt el ez a profilaxis, feltehetően azért, mivel a VTE-előfordulást kicsinek tartották (a mellrák nem tartozik a kiemelten thrombogen tumorok közé, – akkor még nem volt ismert) vagy féltek a vérzéses szövődményekektől.

A későbbi profilaxisvizsgálatok, amelyeket *kis molekulatömegű heparinokkal* (LMWH) végeztek, szintén metasztázisos mellrákban, nem hoztak egyértelmű eredményt (Topic I és Topic II) [31]. A nem kis sejtes tüdőrákban és a glioblastoma multiforme-ban (mindkettő esetén IV. stádiumban levő betegeknél) vagy többféle tumoros beteg részvételével történt vizsgálatoknál a *profilaxis eredménye sikeresebb volt*.

*Az ambuláns kemoterápia VTE-profilaxisára több klinikai vizsgálat történt.*

Nagy VTE-rizikójú, többféle, aktív tumorban szenvedő beteg vett részt a PROTECHT kontrollált vizsgálatban [32]. Nadroparint (LMWH) 769 beteg (VTE-arány 2,0%), placebót (VTE-arány 3,9%) 381 beteg kapott. Nagy vérzések a nadroparincsoportban 5 betegnél (0,7%), a placebocsoportban pedig egy betegnél sem fordultak elő. Az alacsony eseményarány miatt a profilaxis nem ment át a klinikai gyakorlatba.

A SAVE-ONCO prospektív, kettős vak multiklinikai vizsgálatba 3200 nagy rizikójú, aktív kemoterápiában részesülő, többfajta tumorban szenvedő beteget vontak be [33]. VTE-profilaxis a semuloparinnal (ultra kis molekulású LMWH) történt. Az antikoagulált csoportban a VTE előfordulása 1,2%, a placebocarban 3,4% volt, a különbség mérsékeltnak mondható. A klinikailag releváns vérékenységben szintén kis különbség volt, a semuloparináiban 2,8%, a placebocarban 2,0%.

Az FDA a vizsgálatban kapott profilaxis eredményét sem minősítette szignifikánsnak az antikoaguláns kezelés javára és nem javasolták ambuláns VTE-profilaxisra.

Az első olyan vizsgálat, ahol bár többféle nagy rizikójú beteg szerepelt, a bevonási kritérium az emelkedett, szöveti faktort hordozó mikropartikulum-szint volt (TF-MP) (MICROTEC tanulmány) [34]. Ebben enoxaparinat kaptak a magas TF-MP szintű betegek, akiknél a VTE-profilaxis lényegesen hatékonyabb volt (5,6% vs. 27,3%). A klinikailag jelentősnek számító nagy vérzésekben nem volt különbség. A kis esetszám miatt a külön-

ség nem lett szignifikáns, az FDA kísérletesnek és nem klinikailag ajánlható profilaxisnak minősítette ezt az innovatív vizsgálatot.

A következő és csak egyféle tumoros betegeket bevonó vizsgálatok az előbbieknél lényegesen eredményesebbek voltak. A pancreastumoros betegekkel a FRAGEM [35] és a CONKO-004 [36] vizsgálatok foglalkoztak. Mindkét vizsgálatban testsúlyra adaptált LMWH-t adtak a betegeknek VTE-profilaxisra. Az elsőben dalteparint, a másodikban 1 mg/kg/nap enoxaparinat. A FRAGEM vizsgálatban a VTE 23,0%-ról 3,4%-ra csökkent ( $p < 0,002$ ), a rizikócsökkenés 85% volt. A CONKO-004 vizsgálatban a VTE 14,5%-ról 5%-ra csökkent ( $p < 0,01$ ) az enoxaparinnal kezelt javára. Ez a vizsgálat azt mutatta, hogy egy nagy VTE-rizikójú tumorban, mint a pancreastumor, indikált a testsúlyra adaptált LMWH-profilaxis.

2010-ben a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság (MTHT) a 4. felújított irányelvében a daganatos betegek kemoterápiájánál a VTE-profilaxis bevezetésére – mind kórházi, mind pedig ambuláns körülmények között – az azóta közismertté és elismertté vált Khorana-féle rizikófelmérő modellt vette át, kissé módosított formában [37].

A módosítás a következő volt: „halmozottan nagy rizikó”-t jelentő tumorok közé bevettük az agy- és a vesetumороkat, az időközben megjelent irodalmi adatok alapján. A modellt egyszerűsége, megfelelő prediktív értéke és specifikitása miatt javasoltuk.

Az MTHT-nek mind a kórházi, mind pedig az ambuláns kemoterápiás kezelések VTE-profilaxisra vonatkozó ajánlása a világon elsőként jelent meg nemzeti irányelv-ként (1–3. táblázat).

### Csak a nagy rizikójú csoportnak (pontszám: $\geq 3$ ) javasolt a VTE-profilaxis

A nagy kockázati csoportban a modell *negatív* előre jelző értéke (NPV) 98,5% (vagyis, akinek pontértéke  $< 3$ , az nem kap VTE-t). *Pozitív* előre jelző értéke (PPV) 6,7%, szenzitivitása 35,7%, specifikitása 89,6%.

1. táblázat | A daganatos betegek kemoterápiájához kapcsolódó módosított VTE-kockázat-felmérő modell

Betegjellemzők	VTE-kockázati pontérték
A tumor típusa	
Halmozottan nagy VTE-kockázat (gyomor, pancreas, agy, vese)	2
Nagy VTE-kockázat (tüdő, lymphoma, nőgyógyászati, hólyag, here)	1
A kezelés előtti trombocytaszám ( $\geq 350$ G/l)	1
Hemoglobin $< 100$ g/l vagy eritropoetin használata	1
Emelkedett fehérvérsejtszám ( $\geq 11$ G/l)	1
BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	1

2. táblázat | A pontszámok alapján három kockázati kategória különböztethető meg

Rizikócsoporthoz	Pontszám
Kis rizikó	0
Közepes rizikó	1–2
Nagy rizikó	≥3

3. táblázat | A VTE-arány tükrözi a pontszámok szerinti csoportok VTE-rizikóját. A VTE előfordulása 2,5 hónap megfigyelési idő alatt [22]

Pontszám	VTE-rizikó (%)	Betegek százaléka
0 pontszámánál	0,3	27
Közepes pontszámánál (1–2)	2	61
Nagy pontszámánál (≥3)	6,7	12

A Khorana-modellt 2012-ben validálta a Bécsi Orvosegyetem a „Cancer and Thrombosis Study”-ba (CATS) való bevonás és kipróbálás után (2003 óta folyamatban levő prospektív obszervációs tanulmány) [38]. A CATS vizsgálat célja az volt, hogy tumoros betegek vénás thromboemboliáját előre jelző paramétereket állapítson meg. Tanulmányukba 2003–2007 között 812, aktív malignus betegségben szenvedő beteget vontak be. Két független, VTE-t előre jelző paramétert mutattak ki, az emelkedett leukocita szulubilizáló P-szelektint (sPS) és az emelkedett D-dimert. Ezzel a két biomarkerrel egészítették ki a Khorana által megállapított 5 klinikai és laboratóriumi rizikófaktort, így ezek száma 7-re emelkedett.

Az 5 eredeti és a kibővített 7 rizikófaktorttal rendelkező Khorana-modellt 819 betegen tesztelték. A betegek 7,4%-a kapott VTE-t a 656 napos követési idő alatt.

A korábbi, 5 paraméteres Khorana-rizikófelbecslés szerint a CATS vizsgálat 6 hónapos medián követési ideje alatt a VTE valószínűsége 17,7% volt. A legnagyobb kockázati csoportban (n = 93), amely ≥3 pontot jelent, a betegek 9,6%-ánál, a 2-es pontszám mellett (n = 221) 3,8%-ánál, az 1-es pontszám mellett (n = 229) 1,5%-ánál alakult ki VTE, amely közel megegyezett az eredeti Khorana-modellben számítottakkal. A modell negatív prediktív értéke (NPV) 94,9%, a pozitív prediktív értéke (PPV) 22,1%, a szenzitivitása 31,9%, a specificitása 91,9% volt. Ezzel megtörtént a 2008-ban közölt Khorana-modellnek egy független munkacsoport általi validációja, ezért ez nemzetközileg is elismerhetővé és ajánlhatóvá vált. Így nyert az MTHIT irányelve is nemzetközi „polgárjogot”.

A 7 rizikófaktorra kiterjesztett Khorana-modell, az úgynevezett Vienna-moddellel számolva a CATS vizsgálatban, ahol a legnagyobb rizikót jelző pontérték ≥5 pont volt, a 6 hónapos medián követési idő alatt a VTE valószínűsége 35,0%-nak bizonyult (n = 30), a 4 ponttal jellemzett csoportban (n = 51) 20,3%, a 3 pontot elértnél (n = 130) 10,3%, a 2 pont mellett (n = 218) 3,5%, az

1 pont mellett (n = 190) 4,4% volt. 0 pont esetén (n = 200) a VTE kialakulásának az esélye csak 1%. A relatív házard értéke a legtöbb vs. legkevesebb pontérték között 25,9 (8,0–84,6). Két standard laboratóriumi paraméter hozzáadásával tehát a modell érzékenyebbé és precízebbé vált, a szerzők szerint lehetőség nyílik a VTE pontosabb előrejelzésére, továbbá a betegek két csoportra, a nagy és kis VTE-kockázatú csoportra való felosztására.

A Vienna-modellben a kiterjesztett Khorana-score-ok értékét egy további független vizsgálatnak majd újra validálni kell. Felmerül aggályként, hogy a modell a 2 új paraméterrel bonyolultabbá, nehezebbé és költségeesebbé válik. Az sPS-meghatározáshoz ELISA-módszer szükséges, a D-dimer pedig nemcsak VTE-rizikót jelez.

A továbbiakban bemutatjuk a legfrissebb, kórházban fekvő és ambulánsan kezelt tumoros betegek számára elfogadott irányelveket. Ezekben lassan elismerték és beépítették a Khorana-score-t.

2011-ben jelent meg az utolsó ESMO-irányelv [39]. Az ambuláns tumoros betegeknek nem tanácsolt a rutin-profilaxis. A myelomában IMiD-alapú kezelés esetén LMWH, aspirin vagy warfarin ajánlott, INR: 1,5-re beállítva. A kis rizikójú csoportban aspirint javasolnak, nagy rizikó esetén LMWH-t. Mindig meg kell állapítani, hogy nagy rizikójú csoportba tartozik-e a beteg a Khorana-score segítségével. Nem ajánlanak profilaxist adjuváns kemoterápia és hormonális kezelés esetében sem.

A 2012-ben megjelent legutolsó ACCP-irányelvet [40] nagy várakozás előzte meg a tumoros betegekben alkalmazható VTE-profilaxist illetően, miután a Khorana-modell már világszerte ismertté vált, sőt ennek egy független klinikai vizsgálatban való validálása is megtörtént (a CATS-munkacsoport által).

Az akut betegség miatt belgyógyászati osztályon fekvő, nagy VTE-rizikójú betegeknek javasol profilaxist, *ezek között vannak az aktív tumoros betegek is, mint a korábbi irányelvekben is*. A rizikó megállapítására először alkalmaznak súlyozott RAM-ot, a „Padua Prediction Score” Kucher által módosított formáját, amelynél a profilaxis megkezdéséhez a rizikópontnak ≥4-es kumulatív értékűnek kell lenni. A pontszámokat illetően a legmagasabb, *3-as pontszámot* jelentenek az aktív tumor, korábbi VTE, csökkent mobilitás, ismert thrombophilia, *2-es pontszámot* az idősebb kor (≥70 év), a keringési/légzési elégtelenség, az akut myocardialis infarctus vagy ischaemiás stroke, az obesitas (BMI≥30), az akut infekció és/vagy reumatológiai betegség és a zajló hormonális kezelés.

Külön fejezet foglalkozik az ambuláns tumoros betegekkel. A VTE profilaxisára az ajánlás a következőket tartalmazza:

1. Ambuláns tumoros betegek esetében, *akiknek nincs VTE-re hajlamosító addicionális rizikófaktora, nem javasolt rutinszerűen* profilaktikus LMWH vagy LDUH (ajánlás: 2B) vagy K-vitamin-antagonista (ajánlás: 1B) kezelés. *Megjegyzés:* VTE-re hajlamosító addicionális ri-

zifikátorok ambuláns tumoros betegeknél: korábbi MVT, immobilizáció, hormonális kezelés, angiogenesis-gátlók, thalidomid és lenalidomid adása.

2. Ambuláns tumoros betegek esetében, *akiknek van VTE-re hajlamosító addicionális rizikófaktor* és kicsi a vérzési rizikója, először javasolt profilaktikus LMWH- vagy LDUH- (ajánlás: 2B) kezelés.

3. Ambuláns tumoros betegeknél, *akiknek beültetett centrális vénás kanüljük van*, nem javasolt a rutinszerű LMWH- vagy LDUH- (ajánlás: 2B) profilaxis, sem K-vitamin-antagonisták profilaktikus adása (ajánlás: 2C).

2013-ban jelent meg a legfrissebb NCCN-irányelv [41], amely jelentős áttörést hozott. A VTE-rizikófaktorokat tumoros betegek esetén a következő csoportokra osztották.

1. A beteggel kapcsolatos általános belgyógyászati rizikók: aktív daganat, előrehaladott stádium, nagy VTE-rizikójú daganatok, „bulky” regionális nyirokcsomók, amelyek kompressziót okoznak, szerzett/veleszületett thrombophilia, komorbiditások, időskor, általános állapot. A *kórházban fekvő aktív tumoros betegeket* nagy VTE-kockázatúnak tekintik és nagy rizikónak megfelelő antikoaguláns profilaxist javasolnak, a kórházi tartózkodás alatt végig, ha ennek nincs kontraindikációja.

2. Az *ambuláns, kemoterápiát kapó* betegeknél nem javasolnak rutinszerű thrombosisprofilaxist. Javasolják a Khorana-score használatát. A kis rizikójú betegeknél kis dózisu aspirint és LMWH-t, a nagy rizikójú betegeknél warfarint. A betegeket el kell beszélgetni a profilaxis rizikójáról és jó hatásáról, ha a Khorana-score több mint 3. A Vienna-modellt majd csak annak validációja esetén ajánlják.

3. A kezeléssel kapcsolatos rizikófaktorok között felsorolják a VTE-re hajlamosító nagy sebészeti műtéteket, a kemoterápiákat, az angiogenesisgátlókat, a VEGF-gátlót, a hormonkezelést, a kontraceptív szereket, a tamoxifen/raloxifent és a dietil-stilbösztrol.

4. A módosítható rizikófaktorok közé tartozik a dohányzás, elhízás, aktivitási szint/testmozgás.

A *hazabocsátás után* a sebészeti betegeknél 4 hétig folytatandó VTE-profilaxist javasolnak.

A 2015-ben megjelent ASCO-irányelv [42] a kórházban fekvő aktív tumoros betegeknél thrombosisprofilaxist javasol, mint minden más irányelv is. Kis beavatkozásokhoz vagy rövid kemoterápiás infúzióhoz rutinprofilaxis nem ajánlott, csak egyéb más nagy VTE-kockázat esetén. Az ambuláns tumoros betegeknél nem javasolt rutinszerű profilaxis, csak gondosan szelektált, nagy rizikójú betegeknél. Myeloma multiplexben, aki angiogenesisgátlót kap kemoterápiával és/vagy dexamethasonnal, profilaxist kell adni vagy LMWH-t, vagy kis dózisu aspirint. Nagy rizikójú hasi és kismedencei műtéteknél a profilaxist nagy VTE-rizikó esetén 4 hétig javasolt folytatni. Az új orális antikoagulánsok nem ajánlottak tumoros és VTE-ben szenvedő betegeknél. Náluk LMWH ajánlott az első 5–10 napban, majd ezt nagy rizikó esetén hosszas másodlagos profilaxisként legalább 6

hónapig folytatni kell. A beteggel minden esetben el kell beszélgetni, fel kell tární előtte a profilaxis veszélyeit és VTE-t kivédő jó hatását. Minden esetben fel kell világosítani a javasolt dózissról és annak várható időtartamáról. A tumoros betegeknél rendszeresen és ismételtén meg kell vizsgálni a VTE-rizikót.

## Hol tart jelenleg a nemzetközi állásfoglalás a tumoros betegek VTE-profilaxisát illetően?

A *kórházban fekvő tumoros betegeknél VTE-profilaxist* az ASCO [42], az NCCN [41], az ESMO [39] és az ACCP [40] is javasol. A legnagyobb probléma azonban az, hogy még a kórházban fekvő akut belgyógyászati betegek is csak körülbelül 40%-ban kapják meg a nekik járó profilaxist. Közülük a tumoros betegek még ennél is sokkal rosszabb helyzetben vannak. A FRONTLINE felmérés szerint a sebészeti onkológiában a hospitalizált betegeknél ajánlott profilaxist a betegek 50%-a, míg a belgyógyászati onkológiában világszerte csak 5%-a kapta meg [43].

Az *ambuláns tumoros betegekre vonatkozóan* Khorana rizikófelmérő modelljét befogadta az ESMO-, ASCO-, az NCCN- és az MTHHT-ajánlás, az ACCP saját rizikómodellrel dolgozott ki. Magának a profilaxisnak a bevezetéséhez az ACCP csak az előbb leírt indikációk esetén tett javaslatot, a kemoterápiához nem.

A profilaxis rutinszerű bevezetését a citotoxikus kemoterápiához Khorana-score alapján két irányelvben találjuk meg, a 2011-ben megjelent NCCN- és az MTHHT-irányelvben.

A *jövőt illetően* részben befejeződtek, részben folyamatban vannak ambuláns citosztatikus kezelésekkal kapcsolatos VTE-profilaxis-vizsgálatok, különböző készítményekkel. Az eddigiek biztatók, az antikoagulálás szignifikánsan csökkenti a VTE-incidenciát a vérzékenység fokozása nélkül (PROTECHT, CONKO-004, TOPIC-2).

A vizsgálatok eredménye alapján remény van az ambuláns VTE-profilaxis bevezetésére világszerte, remélhetőleg a közeljövőben ez meg fog történni [44, 45]. Ez azt mutatja, hogy konszenzus alakult ki a tumoros betegek VTE-kivédésére a kutatók és a klinikusok között. Meg kell azonban jegyezni, hogy a rizikófelmérő pontozás nem kellően jelzi előre a VTE veszélyét, ezért még nem optimális. Ezért a kockázatbecslő pontozás kiterjesztése biomarkerekkel és a proteomikával folyamatban van. A biomarkerek önmagukban ritkán lesznek alkalmasak a rizikó jelzésére, ezeket megfelelően kell kombinálni a laboratóriumi és más klinikai vizsgálatok alapján. A vérzékenység előrejelzése legalább olyan fontos, mint a VTE kivédése. Ez csak a betegek alaposabb, individuális felmérésével és ennek megfelelő gyógyszeres kezelésével valósítható meg.

Évek óta felmerült az a kérdés, hogy a nagy VTE-rizikójú szolid tumorokban vajon érdemes lenne-e primer VTE-profilaxist alkalmazni a thromboemboliás események kivédésére, a tumorpropagáció gátlására és a túlélés meghosszabbítására. Az eddigi eredmények szerint nem fejeződött még be megfelelő evidenciaszintű vizsgálat, amely ennek szükségességét alátámasztaná, ezért erre egyelőre nincs remény.

## Mit kell tennünk a mindennapi gyakorlatban?

A tumoros betegeket kezelő orvosoknak hármas feladata van: 1. A betegeket fel kell világosítani a VTE tüneteiről és súlyos következményeiről, mivel a legtöbb ambulánsan kezelt betegnek erről fogalma sincs. A felvilágosítás után a beteg hamarabb felismeri majd a VTE tüneteit, és a betegséget így uralni lehet. Tudni kell, hogy az ambuláns profilaxis biztonságos, elérhető és hatékony. 2. A betegeket szűrni kell korábbi thromboemboliás események vonatkozásában, mivel a felmérések szerint ezt 11%-ban ki lehet mutatni, és ez fokozott VTE-rizikót jelent. 3. A validált rizikófelmérő módszereket minden betegnél használni kell, hogy megállapítsák a rizikó fokát. A rizikófelmért rendszeresen el kell végezni, nemcsak a kemoterápia előtt, hanem utána is, különösen nagy rizikójú betegeknél (elsősorban pancreastumorban és myelomában kemoterápia előtt). Ha a beteg nem nagy rizikójú, akkor ki kell hagyni a profilaxist. Ennek a jelentősége a közepes rizikójú betegeknél a legnagyobb, mivel őket nem kell profilaxisban részesíteni.

A rizikófelmérés kiegészítése biomarker-meghatározásokkal egyre fontosabb lesz. A prognózis és a választandó profilaxis megállapításához ez elengedhetetlen – például a pancreastumorban nagy a jelentősége a magasabb TF-MP szintnek, más tumorokban ezt nem kell figyelembe venni.

A VTE-profilaxis nem kényelmes. Az új orális antikoagulánsok, a statinok és a trombocitaaggregáció-gátlók hatását tovább kell vizsgálni, hogy a profilaxis célzott, hatékony és biztonságos legyen, továbbá a beteg életminőségét ne rontsa.

**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** Mindhárom szerző hozzájárult a kézirat szerkezetének felépítéséhez, az irodalmi adatok kritikus értelmezéséhez, ezek alapján egységesen tették meg ajánlásait a tumoros betegek kemoterápiáját kísérő thrombosiskészség kivédésére. Mindhárman indokoltak és sürgetőnek találják a profilaktikus kezelés minél szélesebb körben történő és mihamarabbi bevezetését. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta, javította és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik a kézirat megírásával kapcsolatban, sem személyes, sem pénzügyi, sem egyéb vonatkozásban.

## Irodalom

- [1] Stein, P. D., Beemath, A., Meyers, F. A., et al.: Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am. J. Med.*, 2006, 119(1), 60–68.
- [2] Timp, J. F., Brækkan, S. K., Versteeg, H. H., et al.: Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*, 2013, 122(10), 1712–1723.
- [3] Horsted, F., West, J., Grainge, M. J.: Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.*, 2012, 9(7), e1001275.
- [4] Bouillard, J. B., Bouillaud, S.: De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. *Arch. Gen. Med.*, 1823, 1, 188–204.
- [5] Trousseau, A.: Phlegmasia alba dolens. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Paris, 1865.
- [6] Illtyd James, T. G., Matheson, N. M.: Thrombophlebitis in cancer. *Practitioner*, 1935, 134, 683–684.
- [7] Agnelli, G., Gussoni, G., Bianchini, C., et al.: Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.*, 2009, 10(10), 943–949.
- [8] Agnelli, G., George, D. J., Kakkar, A. K., et al.: Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366(7), 601–609.
- [9] Falanga, A., Russo, L., Verzeroli, C.: Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb. Res.*, 2013, 131(Suppl. 1), S59–S62.
- [10] Khorana, A. A., Connolly, G. C.: Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(29), 4839–4847.
- [11] Khorana, A. A., Dalal, M., Lin, J., et al.: Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*, 2013, 119(3), 648–655.
- [12] Young, A., Chapman, O., Connor, C., et al.: Thrombosis and cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2012, 9(8), 437–449.
- [13] Sørensen, H. T., Møllemlær, L., Olsen, J. H., et al.: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343(25), 1846–1850.
- [14] Chew, H. K., Wun, T., Harvey, D., et al.: Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166(4), 458–464.
- [15] Khorana, A. A., Francis, C. W., Culakova, E., et al.: Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J. Thromb. Haemost.*, 2007, 5(3), 632–634.
- [16] Ögren, M., Bergqvist, D., Wåhlander, K., et al.: Trousseau's syndrome – what is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb. Haemost.*, 2006, 95(3), 541–545.
- [17] Falanga, A., Marchetti, M., Russo, L.: The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb. Res.*, 2015, 135(Suppl. 1), S8–S11.
- [18] Agnelli, G., Bolis, G., Capussotti, L., et al.: A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann. Surg.*, 2006, 243(1), 89–95.
- [19] Edwards, R. L., Klaus, M., Matthews, E., et al.: Heparin abolishes the chemotherapy-induced increase in plasma fibrinopeptide A levels. *Am. J. Med.*, 1990, 89(1), 25–28.
- [20] Weitz, I. C., Israel, V. K., Waisman, J. R., et al.: Chemotherapy-induced activation of hemostasis: effect of a low molecular

- weight heparin (dalteparin sodium) on plasma markers of hemostatic activation. *Thromb. Haemost.*, 2002, 88(2), 213–220.
- [21] Connolly, G. C., Khorana, A. A.: Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2009, 22(1), 35–47.
- [22] Khorana, A. A., Rao, M. V.: Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism. *Thromb. Res.*, 2007, 120(Suppl. 2), S41–S50.
- [23] Rickles, F. R., Falanga, A.: Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb. Res.*, 2001, 102(6), V215–V224.
- [24] Levi, M.: Cancer-related coagulopathies. *Thromb. Res.*, 2014, 133(Suppl. 2), S70–S75.
- [25] Pabinger, I., Thaler, J., Ay, C.: Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood*, 2013, 122(12), 2011–2018.
- [26] Schouten, H. J., Geersing, G. J., Koek, H. L., et al.: Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2013, 346, f2492.
- [27] Levine, M., Hirsh, J., Gent, M., et al.: Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*, 1994, 343(8902), 886–889.
- [28] Blom, J. W., Vanderschoot, J. P., Oostindier, M. J., et al.: Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4(3), 529–535.
- [29] Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., et al.: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160(6), 809–815.
- [30] Losonczy, H., Nagy, I.: Activation of haemostasis by combined chemotherapy. *Acta Med. Hung.*, 1987, 44(1), 83–103.
- [31] Haas, S. K., Freund, M., Heigener, D., et al.: Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2012, 18(2), 159–165.
- [32] Agnelli, G., Gussoni, G., Bianchini, C., et al.: Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.*, 2009, 10(10), 943–949.
- [33] Agnelli, G., George, D. J., Kakkar, A. K., et al.: Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366(7), 601–609.
- [34] Zwicker, J. I., Liebman, H. A., Bauer, K. A., et al.: Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *Br. J. Haematol.*, 2013, 160(4), 530–537.
- [35] Maraveyas, A., Waters, J., Roy, R., et al.: Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur. J. Cancer*, 2012, 48(9), 1283–1292.
- [36] Pelzer, U., Opitz, B., Deuschinoff, G., et al.: Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: Outcomes from the CONKO-004 trial. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(18), 2028–2034.
- [37] Pfigler, Gy. (ed.): Recommendation of the Hungarian Thrombosis and Haemostasis Society Guidelines in year 2010 for cancer hospitalized and outpatients receiving chemotherapy. [Az MTHT irányelv 2010-es ajánlása a kemoterápiával kezelt, daganatos betegek thromboprofilaxisára, kórházi és ambuláns körülmények között.] *Egészségügyi Közlöny*, 2010, LX(4), 1214–1283. [Hungarian]
- [38] Ay, C., Dunkler, D., Marosi, C., et al.: Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*, 2010, 116(24), 5377–5382.
- [39] Mandalà, M., Falanga, A., Roila, F., et al.: Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. *ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol.*, 2011, 22(Suppl. 6), vi85–vi92.
- [40] Kahn, S. R., Lim, W., Dunn, A. S., et al.: Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(Suppl. 2), e195S–e226S.
- [41] Streiff, M. B., Bockenstedt, P. L., Cataland, S. R., et al.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Venous thromboembolic disease. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2013, 11(11), 1402–1429.
- [42] Lyman, G. H., Boblke, K., Khorana, A. A., et al.: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(6), 654–656.
- [43] Kakkar, A. K., Levine, M., Pinedo, H. M., et al.: Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist*, 2003, 8(4), 381–388.
- [44] Pfigler, Gy.: Thromboprophylaxis in cancer patients. [Thromboprophylaxis daganatos betegek esetében.] *Klinikai Onkológia*, 2014, 1(2), 121–128. [Hungarian]
- [45] Khorana, A. A., McCrae, K. R.: Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. *Thromb. Res.*, 2014, 133(Suppl. 2), S35–S38.

(Losonczy Hajna dr.,  
Pécs, Ifjúság útja 13., 7624  
e-mail: hajna.losonczy@hotmail.com)